Experimentelle Untersuchungen zur Frage der silikogenen Wirkung von Siliciumcarbid (Carborund)

Anneliese Naumann

2

1962

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der stilkogenen Wirkung von Siliciumcarbid (Carborund)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anneliese Naumann
aus Ludwigshafen

München 1968

AUS DEM
PHATOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITAT MUNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der silikogenen Wirkung von Siliciumcarbid (Carborund)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anneliese Naumann
aus Ludwigshafen

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privatdozent Dr. H. J. LÖBLICH
Korreferent:	Professor Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 10. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. HERSTELLUNG, PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON SiC

a) PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN
b) HERSTELLUNGSVERFAHREN VON SiC
c) DIE FORM DES SiC

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) KASUISTIK
b) EXPERIMENTELLER TEIL

1. Material und Methodik

2. Intraperitonealtest
ungereinigtes SiC
gereinigtes SiC

3. Intratrachealtest
ungereinigtes SiC
gereinigtes SiC

D. LITERATURÜBERSICHT

E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

F. ZUSAMMENFASSUNG

A. EINLEITUNG

Siliciumcarbid oder Carborund ist die Bezeichnung für eine synthetische Substanz mit einem sehr hohen Härtegrad, die in der Industrie vielfältige Verwendung findet. Wegen ihrer Feuerfestigkeit wird sie zu hochfeuerfesten Steinen verarbeitet; in der Elektromechanik benutzt man Carborund wegen seines hohen elektrischen Widerstandes, und wegen seiner Härte und großen Sprödigkeit werden aus Carborund Schleifkörper, Schleifpapier und Schleifscheiben aller Art hergestellt.

Beobachtungen über das Auftreten von Staublungenerkrankungen bei Arbeitern, die beim Aufbereitungsprozeß des Siliciumcarbids beschäftigt sind, haben Veranlassung dazu gegeben, seine Wirkung tierexperimentell nachzuprüfen. Während ein Teil der Autoren die Auffassung vertritt, daß die fibrosierende Wirkung des Carborund auf Verunreinigungen durch kristallines Kieselsäureanhydrid hervorgerufen wird und somit einer silikogenen Wirkung entspricht, führen andere die bei Siliciumcarbidarbeitern beobachteten Lungenfibrosen auf das Siliciumcarbid selbst zurück. Auch die bisher vorliegenden wenigen Untersuchungen an Lungen tödlich verlaufener Pneumokoniosen haben keine Aufschlüsse darüber gebracht, ob die Lungenfibrose der Siliciumcarbidarbeiter als Mischstaubsilikose zu werten oder als besondere Form der Staublungenerkrankungen aufzufassen ist.

Wir haben Gelegenheit gehabt, zwei tödlich verlaufene Lungenfibrosen bei Arbeitern aus dem Elektroschmelzwerk Kempten zu beobachten und haben die Sektionsfälle zum Anlaß genommen, der Frage nach der Wirkung der verschiedenen Modifikationen des Siliciumcarbids tierexperimentell nachzugehen. Wir verfolgen mit diesen Untersuchungen das Ziel, weitere Aufschlüsse über die Wirkungsweise des Siliciumcarbids zu erlangen.

B. HERSTELLUNG, PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN DES SIC

Bei dem Versuch, im Lichtbogen durch Auflösen und Auskristallisieren von C in einer Schmelze künstliche Diamanten zu erzeugen, gelang dem Amerikaner ACHESON (20) die Synthese des kristallisierten SiC. Heute wird es nach der Bruttoformel: $SiO_2 + 3C \text{ -- } SiC + 2\,CO$ hergestellt. Die für die Fabrikation verwendeten Rohmaterialien sind reinster Quarz in Form von Quarzsand oder Quarzstücken, Petrolkoks, Sägemehl und Salz. Sämtliche Minerale sollen möglichst frei von Verunreinigungen sein.

Das auf 2-5 mm zerkleinerte Ausgangsmaterial passiert zur Entfernung von metallischem Eisen elektromagnetische Schneider; anschließend wird die Mischung im SiC-Ofen, einem elektrischen Widerstandsofen, bei Temperaturen von 2300' umgesetzt.

Physikalisch interessant ist SiC wegen der Polymorphie und Polytypie seiner Kristalle. Es kristallisiert in stark glänzenden, mehrere mm bis mehrere cm großen, meist 6-seitigen Blättchen und Nadeln mit hexagonalen, kubischen und rhomboedrischen Strukturen. Seine Lichtbrechung ist sehr hoch, höher als die des Diamant. Bei gewöhnlichem Druck ist SiC nicht schmelzbar. Es erleidet bei einer Temperatur von über 2300' eine Dissoziation in Si und C, wobei sich keine Anzeichen des Schmelzens zeigen. Si entweicht in Dampfform, und der als Graphit zurückbleibende C hat genau dieselbe Form der ursprünglichen SiC-Kristalle, besteht aber aus feinsten Einzelkristallen, die bei leichtem Druck auseinanderfallen (Pseudomorphie).

Die Härte ist außerordentlich groß und beträgt, gemessen in Mikrohärte nach KNOOP, 2500-2800. Dabei werden die höheren Härtegrade bei dunkler gefärbten SiC-Kristallen gemessen, während die heller gefärbten Kristalle spröder, aber weniger hart sind. SiC ritzt mit Leichtigkeit Rubin, Saphir und Corund.

SiC ist normalerweise gegen sämtliche chemischen Agentien widerstandsfähig. Nur unter besonderen Bedingungen, zum Beispiel bei hohem Druck oder hoher Temperatur schmilzt das Siliciumcarbid oder wird in Si und C gespalten.

Völlig reines SiC ist farblos, technisch reinstes SiC zeigt eine schwache Färbung, die durch Verunreinigungen mit freier Kieselsäure, (vermutlich aus nicht zur Reaktion gekommenem Quarzsand) freiem Si, C, Fe, Mg, Al_2, O_3, Ti, CaO und S hervorgerufen werden kann.

Zu technischen Zwecken wird ausschließlich das ungereinigte SiC verwendet, das die angeführten Verunreinigungen enthält, unter anderem Spuren von amorphem und kristallinem Kieselsäureanhydrid. Die Prüfung der Frage, ob das Siliciumcarbid selbst eine fibrosierende Wirkung entfaltet, oder ob die bei Siliciumcarbidarbeitern beobachteten Lungenfibrosen auf den Anteil an kristallinem Kieselsäureanhydrid zurückzuführen sind, erfordert die Entfernung des Kieselsäureanhydridanteils aus dem in der Industrie verwandten Ausgangsmaterial.[+])

Die Entfernung des Kieselsäureanhydrids geschieht durch dreimaliges Abrauchen mit HF, HNO_3 und H_2SO_4 nach folgender Methode: Zerkleinerung einer Probe in einem Kupfermörser, zu 5 g des Materials ca. 30 ml HF (40 %-ig), 10 ml konz. HNO_3 und 10-15 Tropfen konz. H_2SO_4 zusetzen und bis zum Auftreten der Schwefelsäuredämpfe eindampfen. Nach dreimaligem Wiederholen dieses Vorganges Abkühlen des Materials, anschließend mit ca. 15 ml konz. HCL aufkochen und längere Zeit in der Wärme stehen lassen. Dabei gehen die anhaftenden Verunreinigungen wie Fe, Al, Ca, Mg, sowie das aus dem Mörser stammende Cu in Lösung, nach Angaben des Herstellerwerkes in folgenden Mengen:

[+]) Die Siliciumcarbidproben wurden uns dankenswerterweise vom Elektroschmelzwerk Kempten zur Verfügung gestellt.

Al	0,18 %
Ti	0,02 %
Fe	0,20 %
Ca	0,03 %

Bestimmung des SiO_2-Gehaltes aus der Differenz des Abrauchverlustes. Der Abrauchverlust beträgt 0,43 %, davon SiO_2 0,02 %. Das entspricht einem SiO_2-Gehalt von 5,2 % im Abrauchverlust.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) KASUISTIK

Bei unseren beiden Beobachtungen tödlicher Lungenfibrosen handelt es sich um Arbeiter aus dem Elektroschmelzwerk Kempten. Der erste Fall wurde 1949 im Pathologischen Institut der Universität München seziert, Fall 2 von Herrn Professor GERLACH (Kempten) untersucht.+)

Beobachtung 1:

H.M. war im Elektroschmelzwerk Kempten als Putzer beschäftigt und hat in den Jahren seiner Tätigkeit eine Staublungenerkrankung erworben, an deren Folgen er im Alter von 56 Jahren verstorben ist.

Die Leichenöffnung wurde 6 Wochen nach dem Tode durchgeführt (Exhumierung).

Pathologisch-anatomische Diagnose (S. Nr. 192/49)

Schwielige, großknotige Silikose der mittleren Abschnitte beider Lungenoberlappen und tiefe, narbige Einziehungen der Pleura; hochgradige Anthrakose, Lymphangitis retikularis, kleinfleckige Silikose beider Lungenunterlappen, bullöses Emphysem beider Lungenspitzen, hochgradige, teilweise obliterierte Pulmonalsklerose, schwielige Verdickung der Pleura mit silikotischen Knötchen und strangförmige Verwachsungen beiderseits; kleinknotige und schwilige Silikose der Lungenhilus-, der paratrachealen- und mesenterialen Lymphknoten. Abgelaufene rheumatische Endokarditis der Mitralklappen, Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels.

Die mikroskopische Untersuchung ergab den typischen Befund einer Mischstaubsilikose mit einzeln stehenden und zu großen Schwielen konfluierten Knötchen. In der Randzone der Knötchen zellreiche Granulationen und massenhaft schwarzes Pigment (Kohle), diffuse Sklerosierung des Lungengerüstes. Chemische und mineralogische Untersuchungen des Lungengewebes sind nicht durchgeführt worden.

+) Herrn Professor Dr. GERLACH danken wir an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Lungen.

Beobachtung 2: J.M. 60 Jahre

Berufsanamnese: Insgesamt 4 1/2 Jahre (1934-39, kurze Zeit 1940 und 1944) im Elektroschmelzwerk Kempten beschäftigt (Windsichter, bei Enteisung, als Brecher und in der Ofenhalle).

1949 erstmals Feststellung einer Staublunge, keine Meldung. 1958 doppelseitige Pneumonie und Rippenfellentzündung links, Asthma; 1960 Anzeige bei der Berufsgenossenschaft wegen Verdachtes auf Staublungenerkrankung. Anschliessend bei Heilstättenbehandlung Feststellung einer Silikose I-II; eine Tbc war nicht nachweisbar.

Im letzten Jahr vor seinem Tode war J.M. wegen eines Asthma bronchiale und cardiale und einer Emphysembronchitis ständig in ärztlicher Behandlung.

Pathologisch-anatomischer Befund der uns übersandten formalingehärteten Lunge:

Rechte Lunge: geringe Verdickung der Pleura, teilweise mit grau-schwarzer Retikulierung, strangförmige Verwachsung der Lappenspalte. Fibrosis densa und einzelne narbige Einziehungen der Spitze. Auf der Schnittfläche gleichmäßig graues bis grauschwarzes Lungengewebe mit bienenwabenförmigem feinblasigen Emphysem. Im Ober- und Mittellappen, weniger im Unterlappen von miliaren harten, schwarzen Knötchen in 1-2 cm Abstand, in den peripheren Bezirken des Mittelfeldes von 1 mm großen Knötchen in 8-10 mm Abstand locker durchsetzt. Außerdem mehrere grau-schwarze Schwielen von 1-2 cm Durchmesser. Pulmonalarterienäste weit, beetförmig wandverdickt, in der Lichtung teilweise formalingehärtetes Blut, besonders in den mittleren Ästen. Hiluslymphknoten bis erbsgroß, Schleimhaut blaßgrau und glatt. Die linke Lunge zeigt entsprechende makroskopische Befunde.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in sämtlichen Lungenlappen den typischen Befund einer Mischstaubsilikose II. Grades: In weiten Abständen, besonders subpleural, silikotische Knötchen aus konzentrisch geschichteten kollagenen Fasern mit hyalinisiertem Zentrum und peripherem Granulationssaum mit massenhaft schwarzem Pigment. Hier und da zu Konglomeratknötchen und kleinen Schwielen konfluierte hyalinisierte silikotische Knötchen, besonders im Mittelfeld des linken Oberlappens. In den hyalinen Zentren häufig ein obliterierter Pulmonalarterienast oder ein Bronchiolus. In der Umgebung der Einzel- und Konglomeratknötchen starke Erweiterung der Alveolen und Atrophie der Alveolarsepten. Teilweise Umwandlung mehrerer Acini zu großen Emphysemblasen. Im übrigen Gerüstsklerose der Alveolarsepten in allen Abschnitten beider Lungen. In den Alveolen des rechten Mittel- und Unterlappens und im linken Oberlappen zahlreiche Herzfehlerzellen und vereinzelte Bronchopneumonien. Dichte entzündliche Infiltrationen aller Wandschichten der großen Bronchien, Schleimhaut teils hypertrophisch, teils atrophisch, und Hyalinisierung der Submukosa. Nekrosen des Bronchialknorpels und Ersatz untergegangenen Knorpelgewebes durch spongiösen Knochen mit blutbildendem Mark in den mittleren Bronchien des rechten

Ober- und Unterlappens. Verdickung und Hyalinisierung der Wand der mittleren und kleineren Pulmonalarterien und perivaskuläre Staubspeicherung. Subpleural in mehreren Schnitten keilförmig angeordnete Ausfüllung der Alveolen einiger Subsegmente durch Erythrocyten, in der Region stark erweiterte und blutgefüllte Pulmonalarterien.

Abbildung 1

Diagnose: Mischstaubsilikose II. Grades, Pulmonalsklerose, Bronchopathia osteoplastica, Lungeninfarkte.
Perinoduläres Emphysem starken Grades.

Mineralogisches Untersuchungsergebnis (Dr. NAGELSCHMIDT, Sheffield)

Nach Veraschung des Lungengewebes fand sich im Staubrückstand (Gesamtstaub) 2 % kristalline Kieselsäure, im übrigen bestand der Veraschungsrückstand zum größten Teil aus Siliciumcarbid. Elektronenmikroskopisch wurde der Nachweis zahlreicher Siliciumcarbidpartikel geführt.

Zusammenfassung:

Beide Beobachtungen betreffen Arbeiter, die während ihrer beruflichen Tätigkeit nur mit Siliciumcarbid in Berührung gekommen und nicht in anderen staubgefährdenden Betrieben beschäftigt gewesen sind.

Bei Fall 1 lag eine Silikose III. Grades mit Bildung großer Schwielen vor, bei der 2. Beobachtung hatte sich nach 4 1/2-jähriger Staubexposition eine Staublunge II. Grades mit hochgradigem perinodulären Emphysem entwickelt.

Der histologische Befund entsprach in beiden Fällen den charakteristischen Veränderungen einer Mischstaubsilikose und zeigte hyalinisierte, konzentrisch geschichtete Faserknötchen, Konglomeratknötchen und kompakte Schwielen mit breitem peripheren Granulationssaum und peripherer intra- und extrazellulärer Speicherung von schwarzem, blau-grauemund grau-grün schimmerndem Pigment. Die polyedrische Struktur der Partikel und ihre Farbunterschiede gestatten bereits morphologisch ihre Identifizierung als Siliciumcarbidpartikel.

b. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Material und Methodik

Zur experimentellen Prüfung der Gewebswirkung des Staubes haben wir den Intraperitonealtest nach SAYERS und MILLER und den Intratrachealtest angewandt.

Der Intraperitonealtest wurde an 120 Mäusen durchgeführt, von denen 50 Tiere der Versuchsgruppe I ungereinigtes SiC und 70 Tiere der Versuchsgruppe II gereinigtes SiC erhielten.

Die elektronenmikroskopisch bestimmte Korngröße des ungereinigten SiC betrug im Durchschnitt 5,4 : 2,6 Mikron des gereinigten SiC 4,8 : 2,9 Mikron (Mittelwert um 100 Messungen). 71 interkurrent gestorbene Tiere wurden nur ausgewertet, wenn keine Pneumonien vorlagen.

Abbildung 2

Nach intraperitonealer Applikation von je 1 ccm einer 1 %-igen Aufschwemmung in Thyrode, wurden die Tiere in Intervallen nach 3, 7, 14 Tagen, 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7 Monaten getötet. Die Peritonealgranulome wurden histologisch untersucht; Färbung der Präparate nach H.E. v. GIESON und Silberimprägnation nach GÖMÖRI. Polarisationsoptische Untersuchungen an ungefärbten, in optisch neutralem Canadabalsam eingedeckten Schnitten.

Für den Intratrachealtest wurden insgesamt 31 Ratten verwendet, von denen 16 Tieren 0,5 ccm einer 1 %-igen Aufschwemmung (5 mg) ungereinigtes, 15 Tieren gereinigtes SiC intratracheal appliziert wurde. Interkurrent starben 8 Tiere an abszedierender Pneumonie und Lungen-Abszess, sie wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die überlebenden Tiere wurden nach 7 Tagen, 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7 Monaten getötet.

Histologische Untersuchung der Lungen und Färbung der Präparate wie beim Peritonealtest.

2. Intraperitonealtest

Ungereinigtes Siliciumcarbid: (Vers.Nr. 70/59)

Makroskopischer Befund:
Nach 3 Tagen auf beiden Peritoneal-Blättern fest-anhaftende, grau-grüne Knötchen mit einem Durchmesser bis zu 1 mm. In der Umgebung der Injektionsstelle besonders dichte Ansammlungen. Nach 7 Monaten graue, harte Knötchen auf den Peritonealblättern, besonders auf der Darmserosa.

Mikroskopisch:
3 Tage: Granulom aus zusammengesinterten Kristallen, in den Zwischenräumen Fibringerinnsel, im Zentrum kleine fibrinoide Nekrosen. In der Peripherie lockere Exsudatzellansammlungen, Kapillarsprossen und zahlreiche Fibroblasten in Pallisadenstellung.

Von der Peripherie aus Einsprossen zarter Fasern bis in die mittleren Schichten des Granuloms. Im Zentrum einzelner Granulome Zelldetritus aus Leukocyten und Lymphocyten.

Polarisation: Im Rot der 1. Ordnung ++

7 Tage: Unterschiedliche Größe der Granulome und verschieden dichte Lagerung des Staubes. Starke Fibrocytenproliferation in der Peripherie, Kapillarsprossung und Durchsetzung der Granulome durch Fibroblasten bis in das Zentrum. Beginnende Organisation und Resorption der zentralen fibrinoiden Nekrosen.

Polarisation: Keine wesentliche Änderung gegenüber 3 Tagen.

14 Tage: Dichte Durchsetzung lockerer Staubgranulome durch kapillarreiches Granulationsgewebe mit massenhaft Makrophagen, Plasmazellen und Lymphocyten.

Phagocytose des Staubes in Makrophagen. Dichtes Netz zarter kollagener Fasern, besonders in der Peripherie.

Polarisation: ++

4 Wochen: Zahlreiche Granulome im mesenterialen Fettgewebe und frei in der Bauchhöhle liegende Knötchen, mit dem Peritoneum durch schmale vaskularisierte Bindegewebsstränge verbunden.

Im Zentrum der Granulome extrazelluläre Aggregate aus SiC-Partikeln, umgeben von konzentrisch geschichteten, hyalinisierten kollagenen Fasern. Geringe Vakularisation durch Einsprossung von Kapillaren bis zur Mittelschicht. Periphere Kapsel aus kollagenen Fasern, nur in der Peripherie lockere Rundzellinfiltrate. Versilberung: Nur in den zentralen Granulombezirken feines Netzwerk aus retikulären Fasern.

Polarisation: ++

2 Monate: Netzknötchen mit zusammengesinterten Kristallen, zarter Faserkapsel. Nur spärliche periphere Vaskularisation und lockere Infiltration mit Makrophagen. Staub in den Lymphbahnen und im Sinus eines regionären Lymphknotens.
Versilberung: Im Zentrum der Mesenterialknötchen dichtes retikuläres Fasernetz, in der Peripherie kollagene Fasern.

Polarisation: ++

3 Monate: Granulome mit zusammengesinterten Staubmassen im Zentrum, umgeben von kollagenen Fasern mit wenig Lymphocyten- und Plasmazellinfiltraten. Geringe Kapillarisierung, Kapsel aus kollagenen Fasern.
Versilberung: Knötchenstruktur mit konzentrischer Schichtung aus kollagenen Fasern.

Polarisation: ++

4 Monate: In allen Abschnitten der Granulome Aggregate aus extrazellulär liegenden SiC-Partikeln, dazwischen und in der Peripherie hyalinisierte kollagene Fasern mit konzentrischer Schichtung. Nur in der Peripherie geringe Vaskularisation durch Kapillaren.
Versilberung: Fehlen retikulärer Fasern.

Polarisation: ++

5 Monate: Große Granulome mit Kapsel aus konzentrisch geschichteten kollagenen Fasern, dichten Infiltraten von Lymphocyten und zentraler Nekrose mit zahlreichen Cholesterinkristallen.

Polarisation: --

6 Monate: Faserreiche Knötchen mit Staubkonglomeraten im Zentrum und fibroblastenreiche Wachtsumszone in der Peripherie. Teilweise zentrale Erweichungen mit Cholesterinkristallen im Zentrum der Granulome.
Versilberung: Überwiegen kollagener Fasern, besonders peripher, nur in den dem Zentrum benachbarten Bezirken vereinzelt retikuläre Fasern.

Polarisation: --

Abbildung 3

7 Monate: Große Granulome mit Aufschluß der Staubdepots durch hyalinisierte kollagene Fasern in konzentrischer Schichtung. Dazwischen zahlreiche Fibroblasten Fibrocyten und zusammengesinterte extrazelluläre Staubpartikel. In der Peripherie geringe Vaskularisation, Staub in den Gewebs- und Lymphspalten.

Polarisation: --

Gereinigtes Siliciumcarbid: (Vers.Nr. 69/59)

Makroskopischer Befund:
Nach 3 Tagen auf beiden Peritonealblättern fest aufsitzende miliare, grau-grüne Knötchen bis zu 1 mm Durchmesser. Nach 7 Monaten vereinzelte graue, spritzerförmige Granulome der Darmserosa.

Mikroskopisch haben sich nach 3 Tagen kleinere und größere Konglomerate vo SiC-Kristallen in innigem Zusammenhang mit frischen Fibringerinnseln gebildet; in den peripheren Abschnitten locker angeordnete Fibroblasten und Makrophagen.
Versilberung: zartes Netz retikulärer Fasern, fehlende kollagene Fibrillen.

Polarisation: Positive Doppelbrechung im Rot der I. Ordnung.

7 Tage: Staubkonglomerate mit schmaler zellreicher Kapsel aus Fibrocyten und Fibroblasten. Zentripetales Einwachsen von Fibroblasten und Kapillaren. Im Zentrum fibrinoide Massen, Staubkonglomerate und Zelldetritus.
Versilberung: Gegen das Zentrum vorsprossende retikuläre Fasern, vereinzelt zarte kollagene Fasern in regelloser Anordnung.

Polarisation: Von Fibrin eingehüllte Konglomerate negative, positive Doppelbrechung einzeln liegender Kristalle im Rot der I. Ordnung.

4 Wochen: Deutliche Vermehrung der Zellproliferation in der Peripherie. Auftreten zahlreicher Makrophagen, Plasmazellen und Lymphocyten zwischen einzeln liegenden Kristallen und in den Maschen der lockeren kollagenen Faserkapsel. Im Zentrum vereinzelte fibrinoide Nekrosen.

Polarisation: Positive Doppelbrechung einzeln liegender Kristalle und lockerer Aggregate im Rot der I. Ordnung.

2 Monate: Stärkere Sprengung der Staubkonglomerate durch lockere, zell-, faser- und kapillarhaltige Granulationen, am Stichkanal Knötchenbildung mit konzentrischer Faserschichtung.
Dichte periphere Rundzellinfiltration.
Versilberung: Wenig retikuläre Fasern.

Polarisation: Doppelbrechung im Rot der I. Ordnung.

3 Monate: 1. Granulome mit Kristallmassen, septiert durch Kollagenfasern, wenige Fibrocyten und Kapillaren, kaum zelluläre Reaktion.
2. Lockere gestielte Granulome mit einzelnen Kristallen in Makrophagen, kleinen extrazellulären Kristallgruppen, starker zellulärer Reaktion (Lymphocyten und Plas-

mazellen), Fibroblasten und geringer Faserentwicklung.
Versilberung: Granulome aus dichten Staubdepots, im Zentrum locker von retikulären Fasern durchsetzt.

Polarisation: Stark positive Doppelbrechung im Rot der I. Ordnung.

4 Monate: Dichte extrazelluläre Staubaggregate, umschlossen von kollagenen Fasern und Fibrocyten; geringe Vaskularisation des Granulationsgewebes.

Polarisation: ++ bei einzeln liegenden Kristallen.

5 Monate: Zellarme Fasergranulome des Mesenteriums mit konzentrischer Schichtung der kollagenen Fasern, zahlreichen Fibrocyten und Aufschluß der dichten Staubdepots durch einsprossende Fasern.

Polarisation: --

6 Monate: Granulome aus zusammengesinterten Kristallen mit derber Faserkapsel und zentraler Organisation durch kollagenfaseriges Bindegewebe. Geringe Vaskularisation und nur wenige Fibroblasten. Keine retikulären Fasern.

Polarisation: --

7 Monate: Faserreiches Granulom aus hyalinisierten Fasern, in der Zwischensubstanz extrazelluläre Kristalle. Wenige Gefäße, nur in der Peripherie einzelne Fibroblasten und Makrophagen.

Polarisation: $\pm$

Abbildung 4

Zusammenfassung

Nach intraperitonealer Applikation von ungereinigtem und gereinigtem Siliciumcarbid entstehen auf den Peritonealblättern umschriebene Knötchen, die in beiden Versuchsgruppen in der ersten Woche zellreichen Granulomen entsprechen.

Während nach Applikation von ungereinigtem SiC bereits nach 4 Wochen zahlreiche kollagene Fasern mit konzentrischer Schichtung nachweisbar sind, treten diese Veränderungen in der Versuchsgruppe II erst nach 5 Monaten auf.

3. Intratrachealtest

Ungereinigtes Siliciumcarbid: (Vers. Nr. Ra T 2, 3)

Makroskopische Befunde:

Bis zu 4 Wochen Versuchsdauer starke Blähung beider Lungen und umschriebene subpleurale graue Flecken in den unteren Bezirken der Oberlappen und oberen Abschnitten der Unterlappen beiderseits; vereinzelt punktförmige Pleurablutungen. Vom 2. Monat ab umschriebene keilförmige subpleurale Verdichtungen der mittleren hinteren Bezirke beider Oberlappen und des apikalen Bezirkes des rechten Unterlappens in Höhe des Lappenspaltes; starke Blähung der übrigen Lungenabschnitte.

Mikroskopisch:

1 Woche: Im Interstitium zellreiche Granulome mit zahlreichen SiC-Partikeln, häufig einen Bronchiolus oder eine Arteriole umschließend. Wände der kleinen Bronchien und Pulmonalarterien locker bis mitteldicht entzündlich infiltriert. In den Granulomen wenige kollagene Fasern und ein dichtes Netz retikulärer Fasern (Silikosegrad I-II).

1 Monat: Zellreiche Verbreiterung der Textur, weite blutgefüllte Pulmonalarterienäste mit lockeren entzündlichen Infiltraten in den Wandschichten; starke Entwicklung des peribronchialen lymphatischen Gewebes und entzündliche Infiltrate der Bronchialwand. In der Peripherie aller Lungenabschnitte Teilatelektasen und perifokales Emphysem. In den Alveolarsepten und peribronchial einzeln oder in kleinen Aggregaten gespeichertes SiC, teils intrazellulär in Gestalt kleiner zellreicher Granulome, teils frei in den Septen. In den perihilären Lymphknoten Resorption einzelner Partikel und starker Sinuskatarrh.

Form und Menge der Speicherung in beiden Lungen gleich. In den Granulomen ein dichtes Netzwerk retikulärer und weniger kollagener Fasern (Silikosegrad II).

2 Monate: Weite blutgefüllte Gefäße, stark entwickeltes lymphatisches Gewebe und lockere entzündliche Infiltrate der Gefäß- und Bronchialwände. In den peripheren dorsalen Abschnitten der Mittelgeschosse beider Lungen zellreiche Granulome mit perinodulärem Emphysem, fibrinoider Verquellung des Zentrums, einem dichten Netzwerk retikulärer Fasern und zahlreichen kollagenen Fasern, besonders in den äußeren Schichten.

Befund etwa seitengleich. Bei Durchmusterung zahlreicher Präparate zeigten mehrere Versuchstiere bereits eine deutliche konzentrische Schichtung der kollagenen Fasern, Abnahme der Zellzahl und Größenzunahme der Granulome (Silikosegrad III).

3 Monate: Vermehrung und Vergrößerung der Granulome mit typischer Lokalisation in den peripheren dorsalen Abschnitten der Mittelgeschosse beiderseits. Im Zentrum der Knötchen häufig eine obliterierte Arteriole oder ein Bronchiolus. Lagerung der Kristalle in kleinen Aggregaten oder als Einzelpartikel. Vermehrung und konzentrische Lagerung der kollagenen Fasern - ebenfalls geringe diffuse Sklerosierung der Septen. Neben der Speicherung in Knötchenform diffuse Ablagerung der SiC-Partikel in den Septen (Silikosegrad III).

(Nach Injektion von 0,1 %-igem SiC: Nur vereinzelt kleine Knötchen in typischer Lokalisation).

4 Monate: In beiden Lungen diffuse zell- und faserreiche Verdichtung der Textur in der Peripherie der Mittelgeschosse; in Abständen Einzelknötchen mit geringem Zellgehalt und konzentrisch angeordneten kollagenen Fasern. In den Hiluslymphknoten zellreiche Granulome mit gespeichertem SiC und mäßigem Fasergehalt (Silikosegrad III).

5 Monate: In den peripheren dorsalen Abschnitten beider Lungen faserreiche und zellarme Granulome im Interstitium ohne Konfluenz zu Schwielen. Seitengleicher Befund. Sinuskatarrh der Lymphknoten und fibröse Verödung der peripheren Bezirke.

Gereinigtes Siliciumcarbid: (Vers. Nr. Ra T 1,4)

Makroskopische Befunde:
Bis 4 Wochen Versuchsdauer makroskopisch keine Unterschiede gegenüber der Versuchsgruppe mit Injektion von ungereinigtem SiC.

Nach 4 Wochen gelegentlich Verklebung der Lappenspalte. Vom 2.-5. Monat an Auftreten umschriebener, leicht eingesunkener, subpleuraler Atelektasen der dorsalen abhängigen Partien. Starke Blähung der Oberlappen; bei verschiedenen Tieren lockere, strangförmige Pleuraverwachsungen der Lungenbasis beiderseits.

Mikroskopisch:
1 Woche: In beiden Lungen weite und blutgefüllte Gefäße; in der Umgebung der Bronchien starke Entwicklung lymphatischen Gewebes und lockere entzündliche Infiltrate der Bronchialwände. In den peripheren dorsalen Abschnitten des Mittelfeldes keilförmige Atelektasen im Wechsel mit stark geblähten Abschnitten. In der Nachbarschaft der Bronchioli respiratorii kleine zellreiche Granulome aus Makrophagen und Exsudatzellen mit einzelnen SiC-Partikeln im Zentrum, zellreicher Verbreiterung der Septen mit einigen gespeicherten SiC-Partikeln, umgeben von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen. Teilweise auch intraalveoläre Organisation in kleinen, flottierenden Granulomen. In den Granulomen ein sehr zartes Netz retikulärer Fasern. Fehlen kollagener Fasern (Silikosegrad I).
1 Monat: Befunde entsprechen den Veränderungen nach Injektion von ungereinigtem SiC (Silikosegrad I-II).

Umschriebene Sklerosierung eines peribronchialen hilusnahen Lymphknotens mit Speicherung zahlreicher SiC-Partikel.
2 Monate: Starke Entwicklung des peribronchialen lymphatischen Gewebes, abschnittweises starkes peripheres Emphysem in der Nachbarschaft keilförmiger Atelektasen. SiC teils intraalveolär in Alveolarmakrophagen, teils in interstitiellen zellreichen Granulomen als Aggregate oder als Einzelpartikel in Fremdkörperriesenzellen gespeichert. In den Granulomen ein sehr zartes Netz retikulärer Fasern und wenige kollagene Fasern (Silikosegrad I-II).
3 Monate: Peripheres Lungenemphysem und vereinzelt kleine zellreiche Knötchen in den peripheren dorsalen Bezirken der Mittelgeschosse mit geringer Entwicklung kollagener Fasern. Reaktionslose Resorption von SiC-Partikeln in Hiluslymphknoten (Silikosegrad I-II).
4 Monate: Starkes peripheres Emphysem, subpleural in beiden Lungen zellreiche Knötchen mit gespeicherten SiC-Partikeln und geringem Gehalt an kollagenen Fasern. Dichtes Netzwerk retikulärer Fasern (Silikosegrad I-II).

5 Monate: Einzelne zellreiche Granulome in der Peripherie mit geringer Entwicklung kollagener und einem dichten Netz retikulärer Fasern; Speicherung des SiC in Einzelpartikeln oder kleinen Aggregaten. Im übrigen diffuse Verbreiterung der Septen durch Zell- und Faservermehrung. Beginnende Sklerosierung der Hiluslymphknoten im Bereich gespeicherter SiC-Partikel. Vereinzelt auch intraalveoläre Speicherung in Fremdkörperriesenzellen (Silikosegrad I-II).

Zusammenfassung

Bei einer Versuchsdauer bis zu 5 Monaten entwickeln sich nach intratrachealer Applikation von ungereinigtem und gereinigtem Siliciumcarbid Granulome, die nach Applikation von ungereinigtem SiC den Silikosegrad II-III, nach Gabe von gereinigtem Siliciumcarbid den Silikosegrad II (Einteilung nach KING und Mitarbeiter) erreichen. Die Speicherung des SiC erfolgt hauptsächlich peribronchial im Interstitium. Einzelpartikel werden von Makrophagen phagocytiert, Aggregate liegen extrazellulär im Zentrum von Granulomen. Bei intraalveolärer Speicherung entstehen die Alveolenlichtung ausfüllende oder gestielte Makrophagengranulome. Im Vergleich zu den Ergebnissen nach intraperitonealer Injektion erfolgt die Fibrosierung der Granulome in der Lunge später.

Gereinigtes und ungereinigtes Siliciumcarbid zeigen geringere Unterschiede im Grad der Bindegewebsentwicklung als im Peritonealtest.

D. LITERATURÜBERSICHT

In der Literatur sind bisher nur wenige kasuistische und experimentelle Untersuchungen über die Siliciumcarbidwirkung erschienen, jedoch mit stark voneinander abweichenden Ergebnissen. Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen an Arbeitern aus der Siliciumcarbid-Industrie haben erwiesen, daß Siliciumcarbid beim Menschen eine progrediente Lungenfibrose mit dem morphologischen Befund einer Mischstaubsilikose hervorrufen kann.

Bisher hat die Frage, ob die Fibrosierung des Lungenparenchyms durch das Siliciumcarbid selbst oder den Gehalt an kristallinem Kieselsäureanhydrid hervorgerufen wird, weder durch Untersuchungen an Sektionsmaterial, noch durch Tierexperimente befriedigend geklärt werden können.

CLARK und SIMMONS (4) haben 1925 als erste klinische Untersuchungen an Arbeitern durchgeführt, die mit künstlichem Schleifmaterial gearbeitet hatten. Nach dem Ergebnis ihrer ersten Untersuchungen schlossen sie, wie MILLER und SAYERS (16) 1934, eine fibrosierende Wirkung des SiC aus und rechneten SiC zu den inerten Stäuben. Weitere Beobachtungen führten sie zu der Auffassung, daß SiC eine kleinknotige Fibrose hervorrufen kann. Sie räumen allerdings ein, daß eine fibrosierende Wirkung von Quarz und auch von Silikaten, die häufig als Verunreinigungen in SiC-

Stäuben enthalten sind, zu berücksichtigen und nicht sicher ausschließbar ist.

Nach weiteren klinisch-röntgenologischen Untersuchungen von BRUUNSGARD (3) (1949 und 1953), BRUCE (2) (1942) und SMITH und PERINA (22) (1948), wurde von einer radiologisch feststellbaren Knötchenbildung berichtet. Die Autoren erklären die knötchenförmige Lungenfibrose durch Siliciumcarbidwirkung, lassen aber offen, ob bei der Fibrosierung nicht auch im Siliciumcarbidstaub enthaltenes Eisen oder Eisenoxyd eine wesentliche Rolle spielen. 1952 berichten RÜTTNER, BOVET und AUFDERMAUR (18) über das Sektionsergebnis eines verstorbenen Arbeiters mit einer Graphit-Carborund-Lunge. Pathologisch-anatomisch wurden typische Silikoseknötchen und--ballungen mit dem morphologischen Befund einer Mischstaubsilikose nachgewiesen. Bei der mineralogischen und chemischen Aufarbeitung der Lunge wurde kein kristallines Kieselsäureanhydrid ermittelt. Der fehlende Quarznachweis führte RÜTTNER und Mitarbeiter zu der Auffassung, daß es sich bei ihrer Beobachtung um eine echte Graphit-Carborund-Lunge ohne Beteiligung von kristallinem Kieselsäureanhydrid handeln müsse.

Tierexperimentelle Untersuchungen von KETTLE (11) und GARDNER (6) führten zunächst zu einem negativen Ergebnis. Bei vergleichenden Untersuchungen mit Quarz und anderen Stäuben hat GARDNER Meerschweinchen 1 Jahr lang täglich 8 Stunden mit SiC beatmet. Dabei gelangte er zu dem Ergebnis, daß dem SiC eine physico-chemische Wirkung auf das Gewebe fehlt und keine Phagocytose der SiC-Partikel eintritt. In Erörterungen über die mechanische Theorie der Silikoseentstehung vertrat GARDNER (6) die Auffassung, daß die fehlende fibrosierende Wirkung des praktisch unlöslichen harten SiC dazu berechtigt, eine mechanische Komponente als Ursache der Fibrosierung auszuschließen. In weiteren tierexperimentellen Versuchen beobachtete er nur bei gleichzeitiger tuberkulöser Infektion eine fibrosierende Wirkung des SiC. Dieses Ergebnisse sind besonders deshalb bemerkenswert, da es auch KING und Mitarbeitern (25) gelungen ist, durch intratracheale Injektion von praktisch quarzfreiem Kohlenstaub und gleichzeitige Infektion mit Tuberkelbazillen eine fibrosierende Wirkung zu erzeugen.

In Versuchen mit intraperitonealen Injektionen untersuchte BOVET (1)(1952) an der Maus vergleichsweise die Wirkung von Graphit, Diamant, Gaskohle und SiC unter Berücksichtigung der Teilchengröße der applizierten Stäube. Er stellte fest, daß nach SiC-Applikation bei Korngrößen von 3-10 Mikron fibröse Staubknoten entstehen. Bei Teilchengrößen über 10 Mikron fand er eine geringere Phagocytose und eine geringere Bildung kollagener Fasern. Er kommt nach dem Ergebnis seiner Untersuchungen zu der Auffassung, daß Siliciumcarbid bei entsprechender Korngrösse und langer Expositionszeit auch eine progrediente Fibrose der Lungen hervorrufen könne.

E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß sowohl im Intraperitonealtest als auch nach intratrachealer Applikation ungereinigtes und gereinigtes SiC nur geringe Unterschiede im Fibrosierungsgrad ergeben. Während sich nach intratrachealer Applikation von gereinigtem SiC eine Faserbildung entsprechend einem Fibrosegrad I-II entwickelte, fanden wir nach Applikation von ungereinigtem SiC dem Fibrosegrad II-III entsprechende Veränderungen. Die Ergebnisse des Peritonealtestes, bei dem bereits nach 4 Wochen eine deutliche Bindegewebsproliferation nachweisbar war, werten wir wegen der Resorptionsfreudigkeit des Peritoneums geringer als die Ergebnisse des Intratrachealtestes (LÖBLICH und WERKLE) (15).

Im Vergleich zum Quarzgranulom geht bei beiden Formen des SiC die zeitliche Entwicklung des Knötchens langsamer vonstatten, und die Faserbildung bleibt in den entsprechenden Zeiträumen wesentlich hinter der Fibrosierung der Quarzgranulome zurück. Aus dem Ergebnis unserer experimentellen Untersuchungen können wir demnach nur den Schluß ziehen, daß Siliciumcarbid während einer Versuchsdauer bis zu 7 Monaten Staubgranulome erzeugt, die dem Fibrosierungsgrad II-III entsprechen, während die Fibrosierung nach Quarzapplikation im gleichen Zeitraum bis zum Grad IV-V der experimentellen Silikose fortschreitet.

Um die zu berücksichtigende Quarzwirkung nach Applikation von SiC möglichst klein zu halten, haben wir wesentlich geringere Staubmengen injiziert, als es bei den verschiedenen Testuntersuchungen zur Prüfung der silikogenen Wirkung von Fremdstäuben im allgemeinen üblich ist. Daher erhielten die Tiere beim Intraperitonealtest eine Einzelgabe von 10 mg, beim Intratrachealtest von 5 mg ungereinigten bzw. gereinigten Siliciumcarbids. Wir haben also mit Staubmengen gearbeitet, deren Quarzgehalt nur Spuren betragen konnte. Beim gereinigten SiC kann der Quarzgehalt,selbst wenn bei dem Abrauchverfahren das kristalline Kieselsäureanhydrid nicht restlos entfernt worden sein sollte, praktisch unberücksichtigt bleiben. Zur Feststellung des Quarzgehaltes der von uns verwandten Proben haben wir das Material im Röntgendiagramm geprüft. Die Untersuchung ergab sowohl beim ungereinigten als auch beim gereinigten Siliciumcarbid keinen quantitativ faßbaren Gehalt an kristallinem Kieselsäureanhydrid; (unter 0,5 % werden im Röntgendiagramm nicht erfaßt).+) Das entspricht auch dem Ergebnis des chemischen Reinigungsverfahrens, nach dem der Gesamtgehalt des Staubes an Kieselsäureanhydrid 0,02 % beträgt, bezogen auf den Abrauchverlust 5,2 %.

Dagegen wurde bei der chemisch-mineralogischen Untersuchung der Lunge unserer Sektionsbeobachtung 2 ein Quarzgehalt von 2 % ermittelt, der nach den bisherigen Erfahrungen (di BIASI (5), GIESE, KING) zur Erzeugung einer progredienten Fibrosierung ausreicht. Der deutliche, wenn auch quantitativ geringe Un-

+)Herrn Prof. Dr. BORCHERT, Direktor des Mineralogischen Institutes der Technischen Hochschule München, danken wir für die freundliche Durchführung der Untersuchungen.

terschied im Fibrosierungsgrad bei unseren Experimenten mit gereinigtem und ungereinigtem Siliciumcarbid berechtigt demnach, im Vergleich zu den Sektionsbefunden, zu dem Schluß, daß auch im Carborundstaub der Quarzanteil den bestimmenden Faktor für die progrediente Fibrosierung bildet. Demnach würde die Siliciumcarbidwirkung auf dem gleichen Wirkungsmechanismus beruhen wie die übrigen Formen der Mischstaubsilikose, bei denen der Quarzgehalt des Staubes für die progrediente Fibrosierung verantwortlich zu machen ist (GIESE) (7).

In unseren Versuchen mit ungereinigtem Siliciumcarbid haben wir die charakteristischen morphologischen Merkmale des Quarzgranuloms beobachtet, besonders im Peritonealtest. Der morphologische Befund nach Applikation von ungereinigtem SiC kann bei Abschluß unseres Versuches nach 7 Monaten als "steckengebliebene" Silikose bezeichnet werden. Es ist denkbar, daß bei einmaliger Staubgabe der sehr geringe Quarzgehalt bereits nach 7 Monaten zu einer Erschöpfung der Quarzwirkung führt.

Unsere noch mangelhaften Kenntnisse über die Form der Bindung zwischen SiC und Quarz gestatten noch keine sicheren Rückschlüsse auf die Wirkungsweise des Quarzanteils im Carborundstaub. Eine Belegung der Oberfläche des SiC, wie teilweise angenommen wird, würde eine Quarzwirkung im Sinne der Oberflächenaktivitätstheorie (SEIFFERT (22), JÄGER (10), HOLZAPFEL (9)) nahelegen. Die Oberflächenbelegung ist zur Modifizierung der fibrosierenden Wirkung von Stäuben mehrfach angewandt worden. STRECKER (24) hat durch Maskierung der Quarzoberfläche mit Trimethylsilyl eine starke Verzögerung der fibrosierenden Wirkung des Quarzes hervorrufen können, während eine Belegung des Aerosils mit Trimethylsilyl zu einer Herabsetzung der toxischen Wirkung amorpher Polykieselsäure und zu Bindegewebsentwicklung führt. Nach dem Stand unserer bisherigen Kenntnisse über die Staublungenpathogenese können wir den Wirkungsmechanismus aber noch nicht befriedigend erklären, der der Modifikation der experimentellen Silikose durch Oberflächenbelegung des Staubes zu Grunde liegt.

Verglichen mit den Ergebnissen von STRECKER (24) liegt es nahe, die fibrosierende Wirkung des ungereinigten Siliciumcarbid durch einen umgekehrten Wirkungsmechanismus zu erklären. Unter der Voraussetzung, daß der kristalline Kieselsäureanhydridanteil des ungereinigten Siliciumcarbid als Oberflächenbelegung vorliegt, würde die fibrosierende Wirkung des ungereinigten Siliciumcarbid als Oberflächenwirkung aufgefaßt werden können. Es bleibt allerdings offen, ob der Quarz dabei in Lösung geht, oder ob im Organismus eine Trennung der Siliciumcarbid- und Quarzpartikel erfolgt. Die zweite Möglichkeit ist deshalb wahrscheinlicher, weil Siliciumcarbidlungen stets eine silikotische Verschwielung der Hiluslymphknoten zeigen.

Aus dem bisherigen Ergebnis unserer experimentellen Untersuchungen können wir weiterhin entnehmen, daß gereinigtes Siliciumcarbid eine nur geringe Bindegewebsentwicklung bewirkt, die als Folge der mechanischen Fremdkörperwirkung des

SiC aufzufassen ist. Sie entspricht der leichten Faservermehrung, wie sie bei der Anthrakose im Bereich der Kohlenablagerungen ebenfalls vorkommt. Dieser Form der Bindegewebsproliferation fehlen aber die charakteristischen Merkmale des silikotischen Granuloms. Erst die Kombination zwischen der Wirkung des kristallinen Kieselsäureanhydrid und des Siliciumcarbid, wie sie im ungereinigten SiC vorliegt, führt im Tierexperiment zu einem den Mischstaubsilikosen vergleichbaren morphologischen Befund. Quarzfreies Siliciumcarbid ist nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen demnach nicht dazu in der Lage, eine progrediente Lungenfibrose nach Art einer Silikose zu erzeugen. Die im Lungentest beobachteten Befunde entsprechen den Veränderungen, wie sie LÖBLICH (14) bei der experimentellen Kieselgurlunge nach Applikation einfach-calzinierter Gur beobachtet hat, bei der ebenfalls die Fremdkörperwirkung der Gur im Vordergrund steht.

Die unterschiedlichen Ergebnisse früherer Untersuchungen, welche teils zu positiven, teils zu negativen Ergebnissen führten (KETTLE, GARDNER, RÜTTNER, BOVET) können auf der verschiedenen Zusammensetzung und Konzentration der bei den Untersuchungen verwendeten Stäube beruhen. Vergleichende Untersuchungen zwischen gereinigtem und ungereinigten SiC wurden offensichtlich noch nicht unternommen. Ebenfalls ist unseres Wissens in den früheren Untersuchungen das verwendete Material nicht auf seinen Gehalt an kristallinem Kieselsäureanhydrid geprüft worden. Wir stimmen daher mit RÜTTNER und BOVET (19) nicht überein, die nach dem Ergebnis experimenteller Untersuchungen eine silikogene Wirkung des Carborunds annehmen.

Aus dem morphologischen Untersuchungsbefund unserer Sektionsbeobachtungen und dem Ergebnis der mineralogisch-chemischen Analyse der Lungen folgern wir, daß eine jahrelange Tätigkeit in der Siliciumcarbid-Industrie bei entsprechender Staubexposition zu einer starken Anreicherung von kristallinem Kieselsäureanhydrid in der Lunge führen kann. Eine weitere Möglichkeit der Anreicherung kristalliner Kieselsäure, die allerdings vorläufig nur eine unbewiesene Hypothese darstellt, könnte durch die Bildung von SiO_2 in der Lunge infolge Herauslösung des Si aus dem SiC gegeben sein. Ob derartige Umsetzungsprozesse im Organismus möglich sind, ist nicht bekannt.

Die SiC-Kristalle neigen, wie wir auch bei unseren Tierversuchen gesehen haben, zur Aggregatbildung. Auch in den Lungen von Siliciumcarbid-Arbeitern sind große Mengen von SiC nachweisbar, die sich wie Kohle- und Graphitpartikel hauptsächlich peribronchial im Lungengerüst und in der peripheren Zone der Staubgranulome ablagern. Sie können dadurch die Lymphbahnen blockieren und die Anreicherung von kristalliner Kieselsäure in der Lunge begünstigen. Da in der Industrie ausschließlich das ungereinigte SiC verwandt wird, können wir bei der Beurteilung der Sektionsbefunde davon ausgehen, daß der eingeatmete Staub stets einen, wenn auch geringen Prozentsatz von kristalliner Kieselsäure enthält und wahrscheinlich eine Anreicherung stattfindet. Wenn RÜTTNER bei der von ihm

untersuchten Graphit-Carborund-Lunge der Quarznachweis nicht gelungen ist, so kann unseres Erachtens aus diesem Befund noch nicht mit Sicherheit geschlossen werden, daß in der Lunge keine kristallinen SiO_2-Modifikationen vorhanden gewesen sind. Sie können bereits eliminiert oder aufgelöst und nicht mehr nachweisbar gewesen sein. Die chemisch-mineralogische Untersuchung unserer zweiten Beobachtung beweist, daß der prozentuale Gehalt kristalliner Kieselsäure in Siliciumcarbid-Lungen Werte erreichen kann, die die progrediente Fibrosierung des Lungengerüstes zwanglos erklären.

Der morphologische Befund der Siliciumcarbid-Lunge entspricht dem einer Mischstaubsilikose und stimmt mit den bekannten morphologischen Veränderungen der Silico-Anthrakose (GIESE, di BIASI) und der Graphit-Lunge (Lit. s. bei GLOG-GENGIESSER (8)) weitgehend überein. Auch in unseren Beobachtungen haben wir die charakteristische Knötchenstruktur mit dem hyalinisierten Kern und der breiten peripheren Wachstumszone nachgewiesen (di BIASI (5)). Daraus schließen wir, daß das Zusammenwirken von kristalliner Kieselsäure und unlöslichem SiC, entsprechend den übrigen Formen der Mischstaubsilikosen, für die Schwielenbildung verantwortlich ist. Die Wirkung des wahrscheinlich unlöslichen SiC besteht dabei in einem unspezifischen Fremdkörperreiz. Die Wirkung des reinen SiC ist nur im Tierversuch reproduzierbar, da es in der Industrie keine Verwendung findet. Die Sektionsbeobachtungen sind daher vergleichbar mit den Tierexperimenten nach Applikation von ungereinigtem SiC, bei denen wir ebenfalls eine typische Granulombildung mit peribronchialer Speicherung des SiC und einen peripheren Wachstumssaum beobachtet haben.

Für die maßgebliche Wirkung des Quarzes spricht das Ergebnis der mineralogischen Untersuchung unserer Sektionsbeobachtung 2, bei der im Veraschungsrückstand 2 % Quarz nachgewiesen werden konnten. Diese Quarzmenge entspricht etwa dem Quarzanteil der Kohlenhauerlunge (GIESE u. a.), bei der schon geringe Quarzbeimengungen zur Entwicklung einer progredienten Fibrose führen können.

Nach dem übereinstimmenden Ergebnis unserer Beobachtungen am Sektionsmaterial und dem Ergebnis unserer tierexperimentellen Untersuchungen bildet die Siliciumcarbid-Lunge demnach keine besondere Form der Staublungenerkrankungen, sondern gehört in die Gruppe der Mischstaubsilikosen.

Schlußbetrachtung

Als Beitrag zur Frage der silikogenen Wirkung des Siliciumcarbid haben wir die SiC-Wirkung im Tierexperiment und an 2 eigenen Sektionsfällen untersucht, wobei wir als Erweiterung der bisherigen Methoden die Gewebswirkung des gereinigten SiC mit der des ungereinigten verglichen haben.

Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen bewirkt gereinigtes SiC nur eine geringe Fibrosierung, die über den Grad einer Fremdkörperreaktion nicht hinausgeht

und nach 7 Monaten Versuchsdauer nur zu einer geringen Faserbildung der Granulome führt. Gereinigtes SiC wirkt lediglich als mechanischer Fremdkörperreiz. Der stärkere Fibrosierungsgrad der ungereinigten Form ist auf die, wenn auch geringe, Quarzbeimengung zurückzuführen.

An Hand unserer Untersuchungen kommen wir zu dem Schluß, daß die Kombination zwischen der mechanischen SiC-Wirkung und die silikogene Wirkung des Quarzes (evtl. Anreicherung bei längerer Exposition) eine progrediente Lungenfibrose vom Charakter einer Mischstaubsilikose erzeugen kann. Für die Siliciumcarbid-Lunge können daher die gleichen Gesichtspunkte wie für die Graphit-Lunge gelten, denn auch Graphit enthält in seinen natürlichen Vorkommen geringe Beimengungen von Quarz, die mit 1-2 % im Veraschungsrückstand angegeben werden. Die ausgeprägte Schwielenbildung der Graphit-Lunge ist bereits morphologisch als Folge der Quarzwirkung zu erkennen (MOHR) (17).

In unserer Sektionsbeobachtung 2 haben wir als Nebenbefund eine Bronchopathia osteoplastica festgestellt. Dieser Befund steht sicher nicht mit der Staubwirkung in ursächlicher Beziehung, zumal bei Pneumokoniosen kein gehäuftes Auftreten einer Bronchopathia osteoplastica beobachtet worden ist. Nach RANZ (20) handelt es sich dabei um eine ätiologisch ungeklärte Knorpel-Knochenbildung in der Bronchialwand. Ob eine sekundäre Bronchitis bei Staublungenerkrankung die Bildung von Knorpel- und Knochengewebe in der Bronchialwand begünstigen kann, läßt sich aus dem morphologischen Befund nicht beweisen.

Die bei den Versuchen mit ungereinigtem Siliciumcarbid geringere Fibrosierung im Tierexperiment beruht auf dem geringen Quarzgehalt des Staubes. Daher zeigen auch die Lungenfibrosen der Siliciumcarbid-Arbeiter eine wesentlich langsamere Entwicklung als die übrigen Formen der Mischstaubsilikosen. Außerdem kann damit gerechnet werden, daß die Siliciumcarbid-Lunge im Gegensatz zur Silikose nach Herausnahme aus dem staubgefährdenden Milieu keine Tendenz zur Progredienz zeigt. Darin liegt wahrscheinlich auch der Grund für die geringe Zahl tödlich verlaufener Staublungenerkrankungen bei Arbeitern der Siliciumcarbid-Industrie. Die Siliciumcarbid-Lunge bildet nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen einen weiteren Beweis dafür, daß die kristalline Kieselsäure auch bei den Mischstaubsilikosen die führende Rolle als fibroplastisches Agens spielt.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die silikogene Wirkung von gereinigtem und ungereinigtem Siliciumcarbid wird im Tierexperiment untersucht. Die Ergebnisse werden mit zwei Sektionsbeobachtungen tödlich verlaufener Lungenfibrosen nach SiC-Exposition verglichen. In zwei Versuchsgruppen erhielten Mäuse 1 ccm einer 1-%igen Staubaufschwemmung intraperitoneal und Ratten o,5 ccm einer 1-%igen Aufschwemmung intratracheal appliziert. Die Tiere wurden in Intervallen bis zu einer Versuchsdauer von 7 Monaten getötet.

Nach intraperiktonealer Applikation entstanden bereits nach 1 Woche in beiden Versuchsgruppen zellreiche Granulome. Während sich nach Applikation von ungereinigtem SiC eine Knötchenbildung entsprechend dem Fibrosegrad III entwickelte, und besonders im Intraperitonealtest Granulome vom Typ silikotischer Knötchen beobachtet wurden, entstand nach Applikation von gereinigtem SiC lediglich eine geringe Faserbildung (Fibrosegrad I-II). Die Veränderungen nach Gaben von ungereinigtem SiC sind als Quarzwirkung zu erklären, gereinigtes SiC entfaltet lediglich einen mechanischen Fremdkörperreiz.

Der Vergleich der tierexperimentellen Ergebnisse und der Sektionsbeobachtungen führt zu dem Schluß, daß die Siliciumcarbid-Lunge nicht als eine besondere Form der Pneumokoniose aufzufassen ist, sondern in die Gruppe der Mischstaubsilikosen gehört.

Die Ergebnisse werden an Hand der Literatur und unter Berücksichtigung der Theorien der Staublungenpathogenese besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BOVET, P.: "Die Wirkung von Graphit und anderen Kohlenstoffmodifikationen im Tierversuch." Schweiz. Z. für Path. u. Bakt. 15, 548, 1952

2. BRUCE, T.: "Die Silikose als Berufskrankheit in Schweden." Zit. nach Doigt A. T. Indust. Hyg. 1961

3. BRUUNSGARD, A.: Proc. Ninth Int. Cong. Indust. Med. 1949 Zit. nach Doigt A. T.

4. CLARK, W.J. und SIMMONS, E.B.: "The Dust-Hazard in the Abrasive Industry." Indust. Hyg. 1925, 1929, 1931

5. di BIASI, W.: Pathol. Anatomie der Silikose. Beiträge zur Silikosenforschung, 1949

6. GARDNER, L.U.:
   1. Amer. Rev. Tuber. 1933, 1938
   2. "The Experimental Production of Silikosis." Pub. Health Reg. Wash. 1935
   3. "Silikosis and Asbestosis." Oxford University Press London
   4. Archives of Hyg. and Occupat. Med. ab 1950 z. T. zit. nach Doigt A. T.

7. GIESE, W.: Ref. 48 Kongr. d. Dtsch. Gesellschaft f. Inn. Med. 1936

8. GLOGGENGIESSER, W.: "Über einen Fall von Graphitlunge." Verhandl. d. Dtsch. Gesellsch. für Path. (S. 280/284) Gustav Fischer-Verlag

9. HOLZAPFEL, L.: Die Naturwiss. Jahrg. 34, S. 218, 1947

10. JÄGER, R.: Die Staublungenerkrankung, wiss. Forschungsber. Bd. 60 Dietr. Steinkopff-Verl.

11. KETTLE: 1932, zit. nach BOVET, P.

12. KING, E.J.: Vortr.: Experimental infective Pneumoconiosis. 3. Intern. Staublungentagung in Münster 1937

13. KOELSCH, F.: "Zur Frage der Graphitstaublunge", Zbl. f. Arbeitsmed. u. Schutz. 8, 1 (1958)

14. LÖBLICH, H.J.: "Die Staublunge der Kieselgurarbeiter." Gustav Fischer-Verlag, 1959

15. LÖBLICH und WERKLE: "Die Entwicklung d. Quarz- u. Aerosilgranuloms." Inaugural-Diss. 1961

16. MILLER, I.W. und SAYERS, R.R.: "The Physiological Response of the Periton. Tissue to Dusts produced as Foreign Bodies." Publ. Health Rev. Wash. 1934. Zit. nach Doigt A.T.

17. MOHR, H.J.: Verhandlg. d. Dtsch. Gesellsch. f. Path. Aussprache zu Vortrag 36

18. RÜTTNER, J.R.: Die Gewebereaktionen auf Mineralstäube im Peritonealtest an der Maus. Die Staublungenerkrankg. Bd. 2 Dr. Dietr. Steinkopff-Verlag, 1954

19. RÜTTNER, J.R., BOVET, P., AUFDERMAUR, M.: Beiträge zur Silikoseforschung in der Schweiz, DMW 77, 1413, 1952

20. RANZ, H.: Über 2 Fälle von Bronchopathia osteoplastica. Zbl. Path. 102, 3/4, 151-155, 1960

21. SCHAIDAUF, W.: Die techn. Herstellung von SiC. Pirrani, Elektrotechnik

22. SEIFERT, H.: Tonindustrie-Ztg. 74, 253-261, 1950

23. SMITH, R.A. u. PERINA, A.E.: Pneumoconiosis from Synthetic Abrasive Material. Occup. Med., Chicako 1948

24. STRECKER, F.J.: Zur Faserbildung im silikot. Granulom. Die Staublungenerkrankung Bd. 3, S. 227/28 Dietr. Steinkopff-Verlag 1958

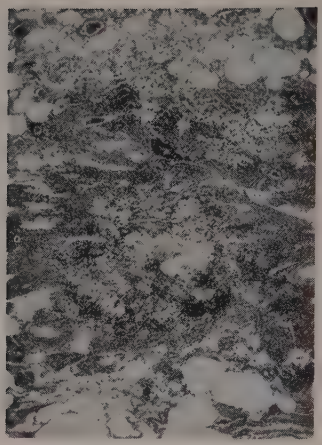


Abb. 1 Hyalinisierte Konglomeratknötchen und peripherer Granulationssaum (Wachstumszone).

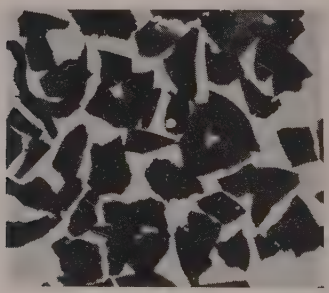


Abb. 2 Ungereinigte Siliciumcarbidpartikel. Elektronenmikroskopische Aufnahme Vergr. 3000 x

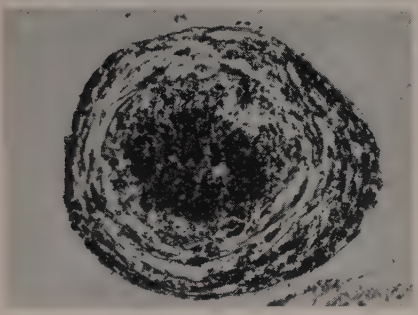


Abb. 3 6 Monate, ungereinigtes SiC. Faserreiche Knötchen mit Staubkonglomeraten im Zentrum und fibroblastenreiche Wachstumszone in der Peripherie. Intraperitonealtest.

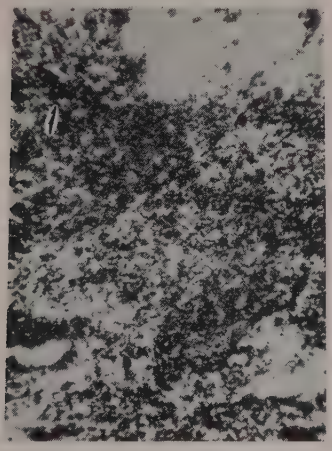


Abb. 4 7 Monate, gereinigtes SiC. Intraperitonealtest.

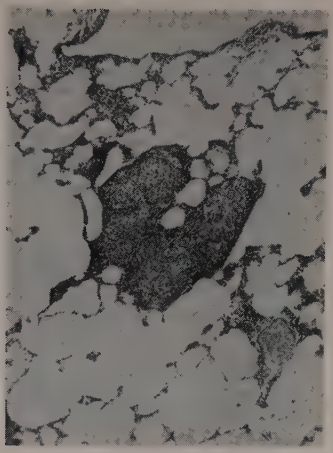


Abb. 5 2 Monate. Interstitielles, konfluiertes Granulom mit perinodulärem Emphysem. Ungereinigtes SiC, Intratrachealtest. Vergr. 100 x

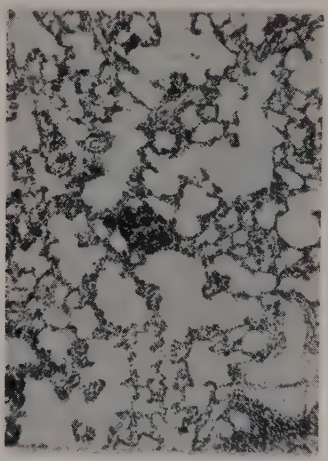
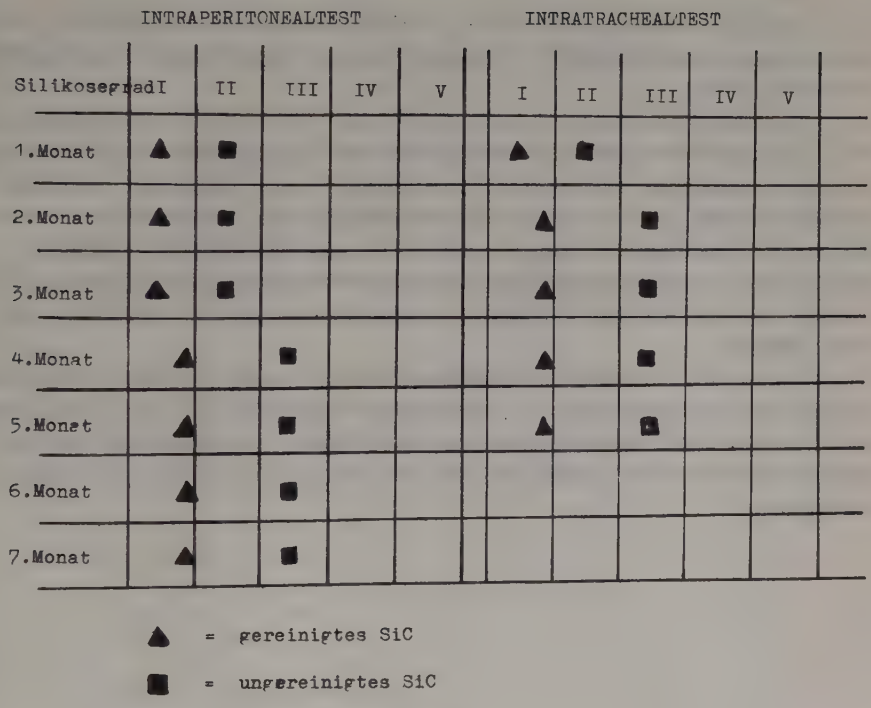


Abb. 6 2 Monate. Interstitielle reaktionslose Speicherung von SiC-Aggregaten. Gereinigtes SiC. Intratrachealtest. Vergr. 100 x



Fibrosierungsgrad der Granulome,(halbquantitative Auswertung nach der Einteilung nach King und Mitarbeitern).

LEBENSLAUF

Am 10. November 1936 wurde ich als 2. Tochter des Chemikers Dr. Max Naumann und seiner Ehefrau Dr. Gertraut Naumann, geb. Noack, in Ludwigshafen am Rhein geboren.

Im Jahre 1941 zogen wir nach Linz/Donau, wo ich Ostern 1942 eingeschult wurde. Im September 1944 übersiedelten wir nach Leipzig; dort besuchte ich bis 1950 die Grundschule. Als mir die Genehmigung für den Besuch der Oberschule verweigert wurde, verließ ich die Ostzone und ging nach Bad Reichenhall in das Internat der Englischen Fräulein, besuchte aber die städtische Karls-Oberrealschule. Nach 2-jährigem Aufenthalt kam ich zu Verwandten nach Aurich in Ostfriesland, wo ich 1956 am Ulricianum, einem Gymnasium mit Oberschule, das Abitur bestand.

Im Sommer-Semester 1956 begann ich mein Studium an der Universität in München und legte dort auch die medizinische Vorprüfung ab. Nach einem Semester in Innsbruck und einem Semester in Zürich kehrte ich für den Rest meines Studiums nach München zurück. Im Juli 1962 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.